

NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

<http://www.euskadi.net/sanidad>

N.º 68 - 2002

PIOGLITAZONA

Nombre Comercial y presentación:

ACTOS® (Lab. Lilly)
15 mg 28 comp (47,27 €)
30 mg 28 comp (64,64 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica. Especialidad de diagnóstico hospitalario.

Fecha de comercialización:

Abril 2002

Fecha de evaluación:

Julio 2002

Calificación: EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE



La bibliografía disponible es insuficiente para establecer conclusiones

Una vez realizada la evaluación de **PIOGLITAZONA** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

Continuar utilizando los tratamientos de elección (metformina, sulfonilureas, o su combinación) antes de emplear pioglitazona, ya que la información disponible no permite pronunciarse sobre su aportación terapéutica y existen dudas importantes sobre su seguridad.

Pioglitazona (PIO) es el 2º antidiabético oral comercializado de la familia de las tiazolidindionas o "glitazonas" tras la rosiglitazona.

En ensayos clínicos de corta duración (12-24 semanas) PIO ha demostrado su eficacia en la reducción de niveles de HbA1c y de glucosa plasmática en ayunas en pacientes con DM tipo 2 insuficientemente controlados, en terapia combinada con metformina (MET) o sulfonilureas (SU) en relación con la administración de uno de los antidiabéticos orales solo. A diferencia de rosiglitazona, PIO parece tener un efecto beneficioso en el perfil lipídico, produciendo una reducción de los niveles de triglicéridos y un aumento en los niveles de colesterol HDL. PIO es menos eficaz en monoterapia en pacientes que han estado previamente en tratamiento con otros antidiabéticos orales. **No está autorizado el uso de PIO en monoterapia. No hay ensayos que comparen el uso de PIO combinada con MET o SU frente a la asociación de MET + SU.** En este sentido, algunos organismos como el NICE* recomiendan restringir el uso de glitazonas para aquellos casos en que no se consigue un control glucémico adecuado después de utilizar en monoterapia MET o SU y su asociación, y como alternativa final antes del empleo de insulina.

Los principales puntos de preocupación en cuanto a la seguridad de PIO, todavía por aclarar, se refieren a su potencial toxicidad hepática (retirada de troglitazona en Reino Unido y EEUU) así como a sus posibles efectos negativos sobre el riesgo cardiovascular relacionados con el aumento de peso y el edema. Se recomienda una estrecha vigilancia de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. La ausencia de ensayos clínicos a largo plazo y con suficiente número de pacientes hace imposible poder pronunciarse sobre las implicaciones que pueden tener en el riesgo cardiovascular los efectos negativos del aumento de peso (del orden de un 5%), y el edema, o si éstos se pueden ver compensados por el beneficio derivado del efecto favorable de PIO sobre el perfil lipídico.

El tratamiento de una patología crónica, como es la diabetes, en la que el riesgo cardiovascular del paciente es ya de por sí elevado, hace imprescindible conocer estos importantes aspectos para utilizar con seguridad una terapia. En el caso de PIO, **se desconoce su eficacia a largo plazo en el mantenimiento de los niveles de glucemia, así como el impacto sobre los factores de riesgo cardiovascular, la incidencia en las complicaciones micro y macrovasculares, y el impacto en la calidad de vida y la mortalidad**, lo que hace imposible pronunciarse sobre su aportación terapéutica real.

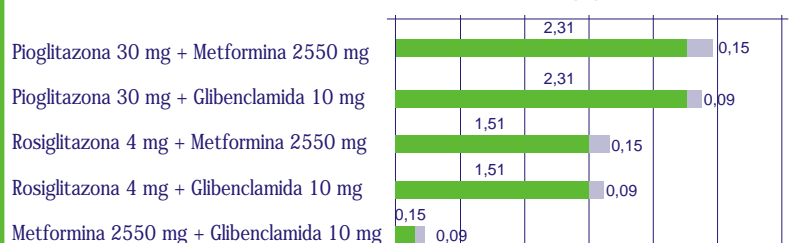
(*) Organismo evaluador del National Health System británico, que elabora recomendaciones sobre el uso de nuevas tecnologías sanitarias, basadas en la evidencia y en criterios de coste-efectividad. Web: www.nice.org.uk

Es de gran importancia la notificación, al Centro de Farmacovigilancia del País Vasco, de las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Interesante	★★★
Aporta algo	★★
Aporta en situaciones concretas	★
No aporta nada nuevo	●
Experiencia clínica insuficiente	¿?

COSTE TRATAMIENTO / DÍA (€)



INDICACIONES APROBADAS

PIO está indicada exclusivamente en terapia oral combinada en pacientes con DM tipo 2 y control glucémico inadecuado, a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia oral con MET o cualquier SU. Se puede utilizar:

- en combinación con MET, únicamente en pacientes obesos, y
- en combinación con cualquier SU, únicamente en pacientes con intolerancia a MET o en los que ésta esté contraindicada.

PIO está contraindicada en:

- pacientes con fallo cardíaco o historial de fallo cardíaco (NYHA, grado I a IV)
- pacientes con insuficiencia hepática
- uso combinado con insulina

MECANISMO DE ACCIÓN

Ejerce su acción al activar receptores gamma proliferadores de peroxisoma produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético, así como una reducción de la producción hepática de glucosa. Su actividad depende de la presencia de insulina.

FARMACOCINÉTICA

Las concentraciones plasmáticas máximas de PIO se alcanzan a las dos horas. La ingesta de alimentos no influye en la absorción. PIO se une a proteínas plasmáticas (>99%). Se metaboliza principalmente en el hígado por medio del citocromo P450. Se elimina en heces y orina. La semivida de eliminación de PIO inalterada es de 5 a 6 horas, siendo para el total de sus metabolitos activos de 16 a 23 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis diaria de PIO es de 15 ó 30 mg una vez al día, con o sin comida. Se administra en combinación con MET o SU a las dosis habituales. En este último caso, si los pacientes experimentan hipoglucemia se debe disminuir la dosis de SU.

EFICACIA CLÍNICA

No está autorizado el uso de PIO en monoterapia. Sólo hay un ensayo en el que se utilizó PIO frente a una SU, glibenclamida. Las reducciones de HbA_{1c} y de GPA obtenidas con glibenclamida fueron mayores que con PIO, aunque no estadísticamente significativas, si bien las dosis utilizadas de glibenclamida eran subóptimas.

PIO 30 mg/día en combinación con MET, y a las dosis de 15 mg y 30 mg/día en combinación con SU, disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de HbA_{1c} y GPA así como los niveles de TG, con respecto a los grupos control (monoterapia con MET y SU respectivamente). También consigue aumentos significativos del c-HDL, sin observarse cambios en el c-LDL ni c-Total.

El uso de PIO en terapia combinada con insulina está contraindicado, debido a que, tras la comercialización de PIO en otros países, se han descrito casos de fallo cardíaco cuando se usó PIO en combinación con insulina. No existen ensayos en los que se compare la eficacia del tratamiento combinado de PIO con SU o MET frente a la asociación de SU + MET.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

• **Edema:** En los ensayos doble ciego, se presentó edema en el 5,9% de los pacientes tratados con PIO y SU (con SU sola, en el 1,9%) y en el 6,0% de los pacientes tratados con PIO y MET (con MET sola, en el 2,5%). Los casos de edema fueron generalmente entre leves y moderados, y rara vez provocaron la suspensión del tratamiento; no obstante los pacientes con insuficiencia cardíaca grado III o IV estaban excluidos de los estudios. No se dispone de información sobre el mecanismo por el cual se produce este efecto. La frecuencia de edema fue ligeramente superior en los pacientes mayores de 65 años y en mujeres, y parece ser dosis-dependiente.

• **Aumento de peso:** PIO combinada con MET se asocia con un aumento medio de peso del 5,4%; en combinación con SU, el aumento medio es del 5,5%.

No se dispone de EC a largo plazo que permitan establecer el perfil de seguridad cardiovascular de PIO, ni sus efectos sobre la función cardíaca y la resistencia a la insulina.

• **Toxicidad hepática:** En los ensayos clínicos con PIO, la incidencia de elevaciones de ALT 3 veces por encima del límite superior de la normalidad fue igual a placebo. No obstante, después de la comercialización se han observado casos aislados de elevación de los enzimas hepáticos e insuficiencia hepatocelular, aunque no se haya establecido la relación causal con el fármaco.

Las RAM comunicadas con mayor frecuencia en los estudios en terapia combinada son: anemia, aumento de peso, cefalea, anomalías de la visión, artralgia, hematuria, impotencia, flatulencia, mareo, glucosuria, hipoglucemia, aumento de la deshidrogenasa láctica, aumento del apetito, vértigo, sudoración, proteinuria, fatiga.

Advertencias y precauciones

-No está autorizado su uso en monoterapia.
-No se dispone de experiencia clínica con PIO en combinación triple con otros antidiabéticos orales, ni en pacientes menores de 18 años.

-Se deben controlar los signos y síntomas de fallo cardíaco.
-No se debe utilizar PIO en pacientes que presenten elevación de los enzimas hepáticos (ALT 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad) o que presenten evidencia de enfermedad hepática. Una vez iniciado el tratamiento, **se recomienda monitorizar cada dos meses los enzimas hepáticos durante los primeros 12 meses, y después, periódicamente.** Si durante el tratamiento los niveles de ALT aumentan hasta tres veces el límite superior de la normalidad, se debe repetir la analítica, y si la elevación se mantiene, el tratamiento debe suspenderse

-Se debe controlar cuidadosamente el peso.
-El tratamiento con PIO en mujeres con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación, por lo que se las debe avisar del riesgo de embarazo.

Utilización en grupos especiales

No se debe administrar PIO durante el embarazo ni la lactancia. No es necesario hacer ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, ni en insuficiencia renal.

Interacciones

El uso concomitante de AINES y PIO puede aumentar el riesgo de edema.

Según la información de la ficha técnica, PIO no afecta al metabolismo de digoxina, warfarina, MET ni SU y no es esperable que se produzcan interacciones con anticonceptivos orales, ciclosporinas, antagonistas del calcio, o estatinas.